

Crenezumab bei Alzheimer sicher, aber wirkungslos

Datum: 09.08.2023

Original Titel:

Evaluating the Safety and Efficacy of Crenezumab vs Placebo in Adults With Early Alzheimer Disease: Two Phase 3 Randomized Placebo-Controlled Trials

Kurz & fundiert

- Wirksamkeit von Crenezumab gegen Beta-Amyloid bei frühem Alzheimer
- Analyse zweier Phase-3-Studien
- Intravenös Antikörper oder Placebo für bis zu 100 Wochen
- 813 Patienten (CREAD) bzw. 806 Patienten (CREAD2) zwischen 50 und 85 Jahren
- Gute Verträglichkeit, aber wirkungslos: Abbruch der Studien nach geplanter Zwischenanalyse

MedWiss - Die vorliegende Analyse zweier Phase-3-Studien untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit des biologischen Antikörpers Crenezumab, der gegen Beta-Amyloid bei früher Alzheimer-Erkrankung gerichtet ist. Die Studien mit insgesamt 1 600 Patienten wurden nach einer geplanten Zwischenanalyse vorzeitig abgebrochen, da sich die Behandlung zwar als verträglich, aber nicht wirksam herausstellte.

Im Laufe der Alzheimer-Erkrankung kommt es zu zunehmenden Ablagerungen der β -Amyloid-Plaques (Beta-Amyloid) und sogenannten τ -Fibrillen (Tau-Fibrillen) im Gehirn. Ein Abbau speziell der Beta-Amyloid-Ablagerungen, zeigten eine Reihe von Studien, könnte den Fortschritt der Erkrankung aufhalten.

Die vorliegende Analyse zweier Phase-3-Studien untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit des biologischen Antikörpers Crenezumab, der gegen Beta-Amyloid gerichtet ist. Der Wirkstoff wurde bei Teilnehmern mit prodromaler oder milder (früher) Alzheimererkrankung geprüft.

Analyse zweier Phase-3-Studien: Wirksamkeit von Crenezumab gegen Beta-Amyloid bei frühem Alzheimer

Die Phase-3-Studien (CREAD und CREAD2) wurden randomisiert, doppel-blind und mit Crenezumab (60 mg/kg intravenös alle 4 Wochen für bis zu 100 Wochen) oder Placebo-Kontrolle global und multizentrisch durchgeführt, mit Studienstart 2016 bzw. 2017. In beiden Studien wurden Personen zwischen 50 und 85 Jahren mit frühem Alzheimer eingeschlossen. Als primäre Endpunkte wurden Veränderungen in der Demenzsymptomatik anhand des CDR-SB-Scores (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes) in Woche 105 im Vergleich zur Baseline betrachtet.

Intravenös Antikörper oder Placebo für bis zu 100 Wochen

Insgesamt wurden 813 Patienten (CREAD) bzw. 806 Patienten (CREAD2) zufällig entweder dem Placebo oder Crenezumab zugewiesen. Die abschließende Analyse umfasste 808 Patienten in den Placebogruppen (CREAD: n = 409; CREAD2: n = 399) und 811 Patienten in den Crenezumab-Gruppen (CREAD: n = 404; CREAD2: n = 407).

Die Studienteilnehmer waren im Durchschnitt 70,7 Jahre (+/- 8,2; CREAD) bzw. 70,9 Jahre (+/- 7,7; CREAD2) alt. In CREAD nahmen 483 Frauen und 330 Männer teil, in CREAD2 waren dies 456 Frauen und 350 Männer.

In CREAD betrug die Differenz im Demenzsymptom-Score CDR-SB zwischen Placebo- und Crenezumab-Gruppe (relativ zur Baseline) -0,17 (95 % Konfidenzintervall, KI: -0,86 - 0,53; p = 0,63) in Woche 105. Zu diesem Zeitpunkt konnten noch 88 Patienten mit Placebo und 86 Patienten mit Crenezumab analysiert werden.

Verglichen mit vorherigen Studien wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt. In der Bildgebung wurden selten Auffälligkeiten in Zusammenhang mit Amyloid und Ödemen festgestellt, die typischerweise mild und vorübergehend waren. In verschiedenen Biomarkern der Alzheimer-Erkrankung konnten keine bedeutsamen Veränderungen im Rahmen der Behandlung festgestellt werden. Beide Studien wurden nach einer geplanten Zwischenanalyse von CREAD abgebrochen, da das Behandlungsziel offensichtlich nicht erreicht werden würde. CREAD2 wurde abgebrochen, bevor Teilnehmer die Studie beenden konnten, daher fokussierte die weitere Analyse auf den Daten aus CREAD.

Gute Verträglichkeit, aber wirkungslos: Abbruch der Studien nach geplanter Zwischenanalyse

Demnach zeigten die Studien zwar eine gute Verträglichkeit von Crenezumab, allerdings keine relevante Wirksamkeit in Bezug auf die Alzheimer-Erkrankung.

Referenzen:

Ostrowitzki S, Bittner T, Sink KM, Mackey H, Rabe C, Honig LS, Cassetta E, Woodward M, Boada M, van Dyck CH, Grimmer T, Selkoe DJ, Schneider A, Blondeau K, Hu N, Quartino A, Clayton D, Dolton M, Dang Y, Ostaszewski B, Sanabria-Bohórquez SM, Rabbia M, Toth B, Eichenlaub U, Smith J, Honigberg LA, Doody RS. Evaluating the Safety and Efficacy of Crenezumab vs Placebo in Adults With Early Alzheimer Disease: Two Phase 3 Randomized Placebo-Controlled Trials. *JAMA Neurol.* 2022 Nov 1;79(11):1113-1121. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.2909. PMID: 36121669; PMCID: PMC9486635.